

Aspectos regulatórios na produção de medicamentos veterinários em escala magistral e industrial

Regulatory issues regarding veterinary medicines production in compounding pharmacies and pharmaceutical industries

Recebido em: 28/10/2022

Aceito em: 17/02/2023

Larissa Ferreira de JESUS¹; Diego Fontana de ANDRADE²; Karina PAESE¹;

¹Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, ²Departamento de Produção de Matéria-Prima, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Av. Ipiranga, 2752, Bairro Petrópolis, CE: 90610-000.

Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: ygorjesse@gmail.com

ABSTRACT

The animal health products segment has been growing steadily, reflected in an increase in veterinary medicines and veterinary-compounded preparations. In this scenario, a critical analysis of Brazilian law in force, which establishes norms for the exercise of veterinary pharmacy, is necessary. An integrative review was carried out, through the search for scientific articles in the PubMed, Science Direct, and Scielo databases, in addition to a consultation with the current Brazilian legal system relevant to the subject. As a result, 193 documents were retrieved, including scientific articles and legal norms. Furthermore, after the screening and eligibility assessment processes, according to previously established inclusion and exclusion criteria, 36 references were included in the review. Veterinary compounding stands out for the possibility of a customized product for each animal. The pharmacist's role is to evaluate the prescription, manipulate, supervise, and guide the use of the prescribed formulation. In the veterinary industry, although the law allows veterinarians to act as technical managers for both pharmaceutical products and the establishments that produce them, the pharmacist is a professional who is more able to assume this role due to the particularities of technical and scientific training. When reviewing the main legislation related to veterinary pharmacy, the need to review the law in force in Brazil is noted.

Keywords: veterinary medicinal product; veterinary pharmacy; pharmaceutical regulation.

RESUMO

O segmento de produtos para saúde animal tem crescido constantemente, refletindo em um aumento na produção de medicamentos veterinários e preparações magistrais veterinárias. Neste cenário, uma análise crítica do arcabouço legal ao exercício da farmácia veterinária é necessária. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa, por meio da busca por artigos científicos nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scielo*, além de uma consulta ao ordenamento jurídico vigente pertinente ao tema. Foram recuperados 193 documentos,

entre artigos científicos e normas jurídicas. Após os processos de triagem e avaliação da elegibilidade, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 36 referências foram incluídas na revisão. A análise da literatura demonstra que a preparação magistral veterinária se destaca pela possibilidade de personalizar produtos para cada animal, sendo atribuição do farmacêutico avaliar a prescrição, manipular, supervisionar e orientar quanto ao uso da formulação prescrita. Na indústria de medicamentos veterinários, embora a legislação faculte aos médicos veterinários atuarem como responsáveis técnicos, tanto pelos produtos farmacêuticos quanto pelos estabelecimentos que os produzem, se consideradas as particularidades da formação técnico-científica, o farmacêutico é o profissional que se mostra mais capacitado para assumir esse papel. Dessa forma, ao revisar as normas legais e infralegais referentes à farmácia veterinária, constata-se a necessidade de uma reestruturação das normas administrativas vigentes.

Palavras-chave: Medicamento veterinário, Farmácia veterinária, Regulamentação farmacêutica.

INTRODUÇÃO

Estima-se que 68% dos domicílios americanos têm ao menos um animal de estimação e a maioria dos seus proprietários o consideram como parte integrante da família (1). Nos Estados Unidos, em 2018, US\$72,56 bilhões foram gastos em cuidados para animais de estimação. Desses, US\$18,11 bilhões em cuidados veterinários (rotina veterinária e medicamentos prescritos) e US\$16,01 bilhões em suplementos e medicamentos isentos de prescrição. Somente para o ano de 2019, foi estimado um crescimento de 3,9% em relação ao ano anterior, com um total de US\$75,38 bilhões gastos em cuidados para animais (2), sendo os Estados Unidos o principal mercado no mundo (3). Esse aumento do consumo de produtos e de serviços para animais de companhia se dá, principalmente, graças ao fortalecimento das relações afetivas dos donos com seus animais ao longo dos anos (4).

No Brasil, segundo a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET), o crescimento nos segmentos *pet care*, *pet vet* e *pet food* no ano de 2020 em relação ao ano anterior foram de 8%, 17% e 75%, respectivamente, totalizando um faturamento de R\$ 27,02 bilhões (5).

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelaram que o Brasil tem 52 milhões de cães, 22 milhões de gatos, além de outros animais de estimação, como répteis, aves e peixes que são tratados cada vez com mais afeto (6). É nesse contexto que a Farmácia Veterinária ganha uma relevância ainda maior. Cada vez mais

os tutores buscam prover melhores condições de vida para seus animais de estimação e também a excelência em termos da promoção da saúde (7).

Para suprir esse mercado em ascensão, tem havido um crescimento na produção de medicamentos veterinários em escala industrial (3). Entretanto, nem sempre há disponibilidade de produtos aprovados adequados à espécie do animal. Nesse contexto, a produção em escala magistral de medicamentos de uso veterinário exerce um papel de grande importância cujas vantagens estão relacionadas, principalmente, à possibilidade de estabelecer um produto personalizado para cada animal (8,9).

Tanto as farmácias de manipulação veterinária - exclusivas de medicamentos veterinários ou não - quanto a indústria de medicamentos veterinários necessitam respeitar as Boas Práticas de Manipulação e Fabricação, respectivamente, a fim de garantir a qualidade e segurança dos produtos fornecidos. É função do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) a regulamentação, a fiscalização e a inspeção dos estabelecimentos que manipulam ou fabricam produtos veterinários no Brasil (10,11). Atualmente, a responsabilidade técnica de farmácias veterinárias e de estabelecimentos que produzam produtos veterinários de natureza farmacêutica é facultada tanto aos profissionais farmacêuticos quanto aos médicos veterinários.

Neste contexto, analisar a aptidão técnica de farmacêuticos e de médicos veterinários, considerando as particularidades da formação técnico-científica, estabelecidas nas Diretrizes

Curriculares Nacionais dos cursos de graduação em Farmácia e Medicina Veterinária, a legislação vigente referente à responsabilidade técnica, bem como outros aspectos legais aplicados aos estabelecimentos que manipulam e/ou produzem medicamentos veterinários são pontos essenciais diante do crescente mercado da farmácia veterinária.

A presente revisão tem como objetivo identificar as principais normas jurídicas vigentes, referentes à produção de medicamentos veterinários tanto em escala magistral quanto industrial. Além disso, busca analisar e discutir os aspectos legais relevantes à prática da farmácia veterinária e analisar o papel do farmacêutico nesse contexto.

MÉTODO

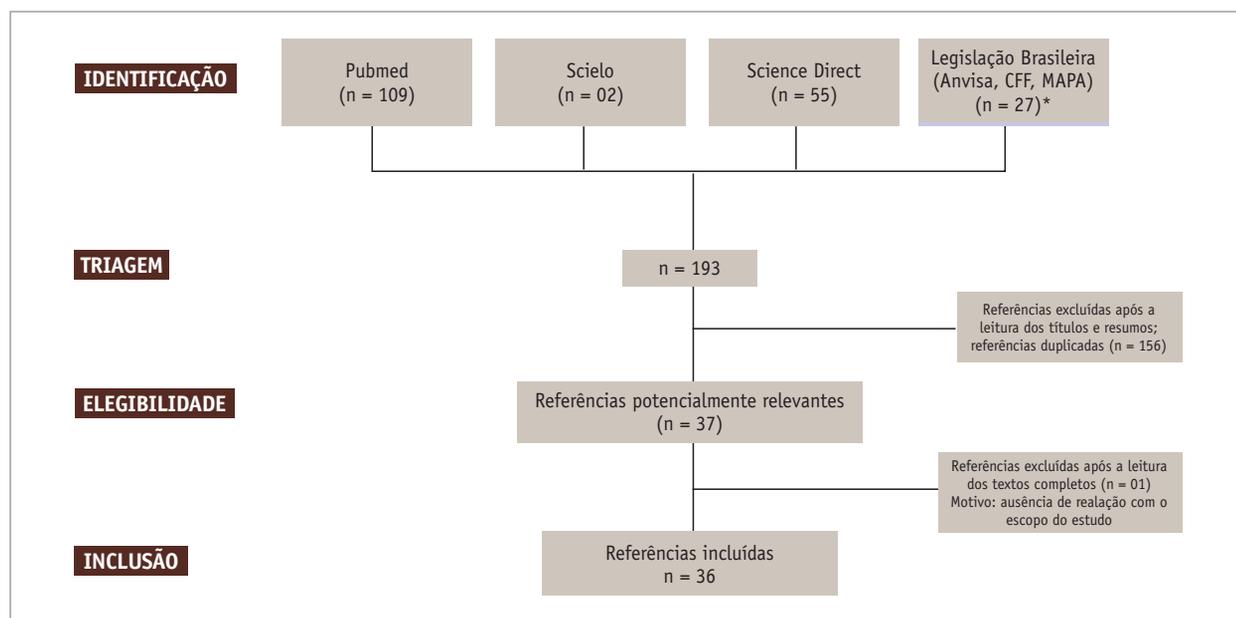
Para a realização do presente estudo foi conduzida uma revisão integrativa, de acordo com a metodologia proposta por Whittemore & Knaf (2005) (12) (Figura 1).

Para a identificação das referências potencialmente relevantes foram empregadas palavras-chaves como “farmácia veterinária” e “manipulação veterinária”, “medicamento veterinário”, “*veterinary pharmacy*”, “*veterinary compounding*” e “*veterinary medicinal product*”. Foram utili-

zadas as bases de dados *Pubmed*, *Science Direct* e *SciELO* (no período compreendido entre 2013 e 2022). Também foram consultadas as legislações pertinentes, disponíveis nos canais oficiais de comunicação, do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), Conselho Federal de Farmácia (CFF) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (sem restrição de período).

Para a avaliação dos documentos recuperados foram estabelecidos como critérios de inclusão: documentos estabelecidos como normas jurídicas brasileiras (legais e infralegais) relacionadas à produção de medicamentos veterinários em escala magistral e industrial, artigos publicados em periódicos científicos nacionais e internacionais cuja temática esteja relacionada à atuação profissionais farmacêuticos no âmbito da produção de medicamentos veterinários em diferentes escalas. Em contrapartida, foram definidos como critério de exclusão: artigos de opinião de especialistas, revisões de literatura, estudos duplicados. A seleção dos documentos compreendeu, no caso das normas jurídicas, a avaliação do seu título e abrangência; quando considerados os artigos publicados em periódicos, foram avaliados os títulos das publicações e os resumos disponíveis nas bases de dados.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção das referências para a revisão integrativa.



*Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CFF: Conselho Federal de Farmácia; MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na etapa de identificação foram recuperados 193 documentos. Após os processos de triagem e avaliação da elegibilidade, de acordo com os cri-

térios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 36 referências foram incluídas na revisão integrativa, sendo vinte e sete normas jurídicas (Quadro 1) e nove artigos científicos.

O profissional farmacêutico e a farmácia veterinária. Com o aumento da dispensação de

Quadro 1. Legislações consultadas para a elaboração da revisão bibliográfica.

| Norma | Assunto |
|--|--|
| Decreto nº 20.377 de 8 de setembro de 1931 | Aprova regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. |
| Decreto-Lei nº 467 de 13 de fevereiro de 1969 | Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. |
| Decreto nº 85.878 de 7 de abril de 1981 | Estabelece normas sobre o exercício da profissão de farmacêutico. |
| Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 | Constituição Brasileira |
| Portaria n. 344 de 12 de maio de 1998 da Anvisa | Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. |
| Resolução CNE/CES 1, de 18 de fevereiro de 2003 | Institui Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação em Medicina Veterinária. |
| Instrução Normativa nº 13 do MAPA | Boas Práticas de Fabricação |
| Decreto nº 5.053 de 22 de abril de 2004 | Aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem. |
| Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005 do MAPA | Estabelece as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários |
| Ato nº 10 de 16 de setembro de 2005 do MAPA | Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Farmacêutica. |
| Instrução Normativa nº 26 de 9 de julho de 2009 do MAPA. | Aprovar o Regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário, |
| Resolução nº 504 de 29 de maio de 2009 do CFF | Regulamenta as atividades do farmacêutico na indústria de produtos veterinários de natureza farmacêutica |
| RDC nº 20, de 5 de maio de 2011 da Anvisa. | Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. |
| Nota Técnica Conjunta DFIP/DAS/MAPA – GGIMP/Anvisa/MS de 23 de abril de 2012 | Necessidades de instalações segregadas para fabricação de medicamentos para uso veterinário e para uso humano |
| Lei nº 12.689 de 19 de julho de 2012 | Altera o Decreto-Lei nº 467 |
| Resolução nº 572, de 25 de abril de 2013 do CFF | Dispõe sobre a regulamentação das especialidades farmacêuticas por linha de atuação. |
| RDC nº 48, de 25 de outubro de 2013 da Anvisa. | Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e dá outras providências |
| Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014 | Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. |
| Instrução Normativa nº 41 de 4 de dezembro de 2014 do MAPA | Altera a IN nº 11 de 8 de junho de 2005 |
| Decreto nº 8.448 de 6 de maio de 2015 | Altera o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem |
| Instrução Normativa nº 34 de 21 de outubro de 2015 do MAPA | Institui o Sistema Eletrônico Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários (SIPEAGRO) |
| Decreto nº 8.840 de 24 de agosto de 2016 | Altera o Anexo ao Decreto nº 5.053. |
| Instrução Normativa nº 35 de 11 de setembro de 2017 do MAPA | Estabelecer os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial, quando destinadas ao uso veterinário e dos produtos de uso veterinário que as contenham. |
| Resolução nº 6, de 19 de outubro de 2017 | Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e dá outras providências |
| RDC nº 277, de 16 de abril de 2019 da Anvisa | Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 |
| RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019 da Anvisa | Dispõe sobre as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. 2019 |
| Ofício-circular nº13 de 07 de agosto de 2019 do MAPA | Orientações para o comércio e distribuição de produtos de uso veterinário sujeitos a controle especial |

medicamentos veterinários, é necessário que os farmacêuticos atualizem seus conhecimentos no âmbito da saúde animal (13–15). Reconhecidos pelo conhecimento especializado acerca dos medicamentos, as funções do farmacêutico na sociedade estão em constante ascensão e são relacionadas a uma ampla gama de responsabilidades, envolvendo a seleção, dosagem, identificação de interações, monitoramento e produção de medicamentos (16). Além da crescente participação desses profissionais em cuidados à saúde animal, observa-se também o fortalecimento da discussão, no âmbito da formação profissional, a respeito da necessidade da inclusão de disciplinas relacionadas ao tema nos currículos dos cursos de graduação em Farmácia (17–20). Isso se deve ao aumento no número de prescrições veterinárias, erros na dispensação de medicamentos veterinários, aumento na oferta de especialidades farmacêuticas de uso veterinário e, principalmente, na percepção de que o profissional farmacêutico é o profissional habilitado a orientar, manipular e entender as diferentes vias de administração a fim de garantir a eficácia do tratamento para todos os pacientes, inclusive em espécies não humanas (13, 21).

Os medicamentos veterinários são essenciais para a prática clínica e seu uso e dispensação devem estar baseados em uma utilização racional a fim de minimizar quaisquer riscos para os animais (22). Os farmacêuticos são os profissionais mais capacitados para colaborar com os médicos veterinários para fornecer fármacos que sejam potencialmente seguros, com formulações adequadas e que irão resultar no efeito terapêutico pretendido (23).

Legislação e a profissão farmacêutica. No Brasil, o Decreto nº 20.377 de 8 de setembro de 1931 aprova a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no território nacional (24). O Decreto nº 85.878 de 7 de abril de 1981, por sua vez, além de delimitar o campo de atuação profissional do farmacêutico, também estabelece as áreas privativas do farmacêutico e as que são estendidas a outros profissionais devidamente capacitados (25).

Art 1º São atribuições privativas dos profissionais farmacêuticos:

I - desempenho de funções de dispensação ou manipulação de fórmulas magistrais e farmacopéicas, quando

a serviço do público em geral ou mesmo de natureza privada;

II - assessoramento e responsabilidade técnica em:

a) estabelecimentos industriais farmacêuticos em que se fabriquem produtos que tenham indicações e/ou ações terapêuticas, anestésicos ou auxiliares de diagnóstico, ou capazes de criar dependência física ou psíquica;

b) órgãos, laboratórios, setores ou estabelecimentos farmacêuticos em que se executem controle e/ou inspeção de qualidade, análise prévia, análise de controle e análise fiscal de produtos que tenham destinação terapêutica, anestésica ou auxiliar de diagnósticos ou capazes de determinar dependência física ou psíquica;

d) depósitos de produtos farmacêuticos de qualquer natureza;

III - a fiscalização profissional sanitária e técnica de empresas, estabelecimentos, setores, fórmulas, produtos, processos e métodos farmacêuticos ou de natureza farmacêutica;

IV - a elaboração de laudos técnicos e a realização de perícias técnico-legais relacionados com atividades, produtos, fórmulas, processos e métodos farmacêuticos ou de natureza farmacêutica;

V - o magistério superior das matérias privativas constantes do currículo próprio do curso de formação farmacêutica, obedecida a legislação do ensino;

VI - desempenho de outros serviços e funções, não especificados no presente Decreto, que se situem no domínio de capacitação técnico-científica profissional (24).

Nesse contexto, destaca-se a exclusividade e importância do farmacêutico nas funções de dispensação, na manipulação de fórmulas magistrais, no assessoramento e na responsabilidade técnica em farmácias e em indústrias de medicamentos.

Em 2009, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) regulamentou as atividades do farmacêutico na indústria de produtos veterinários de natureza farmacêutica. Em 2013, a partir da publicação da Resolução nº 572, de 25 de abril, a Instituição regulamentou as especialidades farmacêuticas por linha de atuação. Neste contexto, a especialidade “farmácia veterinária” passou a integrar a linha de atuação “IV – Farmácia”, sendo, desta forma, reconhecida como especialidade farmacêutica, para fins de registro de certificados e títulos na carteira profissional. Convém destacar que segundo essa legislação “as especialidades farmacêuticas

podem ser direcionadas para a área humana ou veterinária, quando couber” (26,27).

A Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014, é considerada um marco no setor farmacêutico, pois eleva a farmácia ao grau de estabelecimento de saúde e confere autonomia técnica ao profissional farmacêutico. Ressaltam-se os fatos de ser obrigatória a presença de farmacêuticos suficientes durante todo o funcionamento das farmácias e serem atribuídas ao farmacêutico a responsabilidade e assistência técnica por estes estabelecimentos (28).

Art. 3º Farmácia é uma unidade de prestação de serviços destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva, na qual se processe a manipulação e/ou dispensação de medicamentos magistrais, officinais, farmacopeicos ou industrializados, cosméticos, insumos farmacêuticos, produtos farmacêuticos e correlatos.

Art. 5º No âmbito da assistência farmacêutica, as farmácias de qualquer natureza requerem, obrigatoriamente, para seu funcionamento, a responsabilidade e a assistência técnica de farmacêutico habilitado na forma da lei (28).

Manipulação de medicamentos veterinários. As farmácias de manipulação representam um papel fundamental uma vez que atendem necessidades individuais dos pacientes como, por exemplo, possibilitar a produção de medicamentos com dosagens diferentes do que aquelas disponíveis a partir de especialidades farmacêuticas, formulações não disponíveis comercialmente, produtos sem corantes, produtos sem alérgenos, produtos sem lactose e uma ampla gama de outros produtos personalizados (8). No Brasil há aproximadamente 8373 farmácias de manipulação de medicamentos alopáticos e homeopáticos (29).

A manipulação de medicamentos veterinários tem-se revelado uma grande aliada no auxílio a diversos tratamentos devido às dificuldades, muitas vezes encontradas pelos médicos veterinários, na obtenção de medicamentos adequados para as espécies animais a serem tratadas. Como há limitação no número de especialidades farmacêuticas, que já se encontram na dose ou na forma farmacêutica desejada, os veterinários ao optarem pela prescrição de fórmulas magistrais, conseguem obter produtos farmacêuticos que até então eram disponíveis somente a partir de especializadas far-

macêuticas registradas para uso em humanos, por exemplo (9). Além disso, há outras vantagens na utilização de medicamentos manipulados como a adequação da dose ao animal, a elaboração de um produto com um menor número de efeitos adversos, preço mais acessível e, principalmente, uma maior adesão ao tratamento pelo animal. Nesse último quesito destaca-se o investimento em diferentes formas farmacêuticas como biscoitos comestíveis, gel comestível, pasta oral, gomas e pastilhas mastigáveis. Além disso, há uma grande variedade de sabores (bacon, carne, frango, queijo, chocolate artificial, entre outros) que resultam em uma melhor palatabilidade e, como consequência, uma maior aceitação e uma maior facilidade em administrar o medicamento (30).

Para manipular todo e qualquer produto que tenha como destinação o uso animal (independentemente se é exclusivo ou de uso comum ao humano), todo estabelecimento necessita da autorização do MAPA - órgão responsável pela fiscalização e regulamentação dos estabelecimentos que manipulam e fabricam produtos veterinários no Brasil - e a licença deve ser renovada anualmente (10,11).

Segundo a Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005 do MAPA, uma preparação magistral veterinária é qualquer formulação preparada na farmácia a fim de atender a uma prescrição médica veterinária, que estabelece a composição, a forma farmacêutica, a posologia e o modo de usar. Também deve conter no rótulo os dizeres “USO VETERINÁRIO” (10).

É fundamental destacar que, no Brasil, é vedada a manipulação de preparações para uso em bovinos, em bubalinos, em suínos, em caprinos, em ovinos, em aves, em peixes e em outras espécies utilizadas na alimentação humana, exceto quando se tratar de preparações homeopáticas em conformidade com a Farmacopeia Brasileira Homeopática com potência igual ou superior a 6 CH ou 12 DH, descritas no Anexo IV da própria Instrução, de acordo com a redação dada pela Instrução Normativa 41, de 4 de dezembro de 2014 do MAPA. Além disso, também é vedada a manipulação de produtos de natureza biológica (1,31).

A Instrução Normativa nº 11 de 2005 regulamenta as Boas Práticas de Manipulação de Pro-

duto Veterinários (BPMPV) e também estabelece as Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários Estéreis (BPMPVE). Define diversos critérios a fim de que sejam obtidas preparações com padrões de qualidade (rótulo, documentação, instalações, treinamento, armazenamento, manutenção, limpeza, entre outros), destaca também a obrigatoriedade do farmacêutico na área de manipulação (10).

5.2.1. O farmacêutico é responsável pela manipulação e manutenção da qualidade das preparações até a sua dispensação ao cliente, devendo orientar e treinar os funcionários que realizam o transporte, quando for o caso (10).

Produção de produtos veterinários em escala industrial. O mercado brasileiro de produtos para saúde animal movimentou cerca de R\$5 bilhões em 2017, de acordo com levantamento do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN), entidade representativa do setor. Os fármacos participaram com 64,5% do mercado brasileiro de produtos para saúde animal, impulsionado principalmente pelas categorias ectoparasitídeos, terapêuticos e endoparasitídeos (3,32).

Assim, como para a escala magistral, para a produção industrial todo estabelecimento necessita da autorização do MAPA (33).

O Decreto-Lei nº 467 de 1969 estabeleceu a obrigatoriedade da fiscalização da indústria, do comércio e do emprego de produtos de uso veterinário, em todo o território nacional. Em 2012, essa legislação foi alterada pela Lei nº 12.689 e estabeleceu o medicamento genérico de uso veterinário. Em 2015, o Decreto nº 8.448 regulamentou o registro de medicamento genérico de uso veterinário e estabeleceu a obrigatoriedade de serviço de farmacovigilância para produtos veterinários (34,35).

Apesar do estabelecimento da obrigatoriedade do serviço de farmacovigilância para produtos veterinários, ainda não houve publicação de Ato do MAPA estabelecendo a forma em que o serviço deverá ser implementado pelas empresas titulares do registro de produtos dessa natureza.

Cabe destacar, nesse cenário, que a farmacovigilância tem como alvo a segurança dos medi-

camentos. Dessa forma, de acordo com Toklu e Mensah (2016) os farmacêuticos, por desempenharem um papel crucial nos sistemas de saúde, na manutenção do uso racional de uso seguro dos medicamentos e, ainda, por serem profissionais especialistas em medicamentos e com formação específica nessa área, são indispensáveis como força de trabalho integrante nos sistemas de farmacovigilância. De acordo com os autores do estudo supramencionado, a participação dos farmacêuticos nos serviços de farmacovigilância, além de contribuir para a melhora nos resultados da farmacoterapia, é capaz de reduzir os custos globais de saúde (36).

A Instrução Normativa nº 13 de 03 de outubro de 2003 regulamenta as Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário. Define diversos critérios a fim de que sejam obtidos produtos de qualidade (documentação, instalações, treinamento, armazenamento, manutenção, higiene e sanitização, instalações de biotério) (37). Em 2004, foi aprovado, pelo Decreto nº 5.053, o Regulamento de Fiscalização de produtos de Uso Veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comercializem, cuja inspeção é realizada pelo MAPA (11). Esse decreto foi alterado pelo Decreto 8.840, em 2016, com um novo conceito de produto veterinário além de outras providências (38).

produto de uso veterinário - toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de ambiente e de equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, ou também os produtos destinados ao embelezamento dos animais (38)

A fim de complementar o arcabouço regulatório, em 2005, foi publicado o Ato nº 10 de 16 de setembro de 2005 com o Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Farmacêutica (39). As Boas Práticas de Fabricação (BPF) são um conjunto de normas que garantem que os produtos sejam

produzidos e controlados de forma consistente, de acordo com os padrões de qualidade apropriados ao uso pretendido e conforme exigido pela autorização de comercialização, autorização de ensaio clínico ou especificação de produto. Visam à minimização do risco sanitário inerentes à fabricação de produtos farmacêuticos a fim de garantir qualidade, segurança e eficácia dos produtos (40).

Existem diversos fatores associados à fabricação de medicamentos como contaminação e contaminação cruzada, preocupações com a proteção do ambiente de produção, proteção ao operador e falhas durante o processo de produção. Esses quesitos possuem um impacto negativo na qualidade do produto e, por consequência, na segurança e eficácia do produto. Na indústria farmacêutica, os principais problemas relacionados a desvio de qualidade de medicamentos incluem: concentração dos ativos, contaminação e troca dos excipientes (41,42).

Um dos primeiros casos de contaminação cruzada na indústria farmacêutica ocorreu nos anos 60, quando efeitos colaterais foram observados em crianças devido à contaminação de isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico) com dietilestilbestrol devido a erros de fabricação do medicamento (43). Acerca de concentração dos ativos farmacêuticos, um estudo realizado na República Democrática do Congo constatou dosagens inferiores aos limites permitidos em 59,5% das amostras de antiparasitários analisados o que contribuiu para diminuir a eficácia do tratamento e desenvolvimento de resistência ao tratamento (44).

A aplicação das BPF desempenha um papel significativo na redução desses erros (42). A implementação das BPF normalmente resulta em melhora da imagem da empresa, melhora do ambiente organizacional, redução no número de reclamações, diminuição de retrabalhos e rejeitos e, principalmente, aumento na qualidade dos produtos (45).

De forma geral, as BPF, tanto do MAPA quanto da Anvisa, são aplicáveis tanto à produção quanto ao controle de qualidade de medicamentos. Compreendem todas as operações envolvidas desde o recebimento da matéria-prima até a produção e garantia da qualidade. Isso abrange as operações de recebimento dos materiais, produção dos medicamentos, produto acabado e acondicio-

namento. Os requisitos básicos de ambas podem ser resumidos do seguinte modo: Os processos de fabricação devem ser definidos, revisados e demonstrarem ser capazes de produzir de forma consistente produtos com a qualidade exigida; Validação de etapas críticas da produção; Instalações adequadas; Sanitização e higiene adequadas; Pessoal qualificado; Equipamentos adequados; Documentação com instruções e procedimentos claros e de forma acessível; Análise de reclamações e desvios de qualidade; Recolhimento de produtos; Auto inspeção e auditoria da qualidade; Embalagens e rótulos.

Em 2019, A Anvisa atualizou as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019) junto com a divulgação de 14 instruções normativas a fim de garantir a segurança e qualidade dos produtos brasileiros (46).

Cabe ressaltar que para produção industrial de medicamentos veterinários, os estabelecimentos devem seguir as normas do MAPA. No entanto, a adoção das BPF do MAPA e das normas da Anvisa como um subsídio opcional podem resultar em uma maior segurança para o produto final.

Áreas segregadas. Em 2012, A Anvisa e o MAPA emitiram uma Nota Técnica conjunta no qual aceitam, em algumas condições, a produção e manipulação de produtos de uso veterinário nas mesmas instalações licenciadas para fabricação de medicamentos de uso humano (47).

É tecnicamente aceitável, do ponto de vista de risco sanitário, a produção de produtos de uso veterinário nas mesmas instalações licenciadas para a fabricação de medicamentos de uso humano, nos casos em que os produtos veterinários contenham insumos aprovados para uso humano.

A produção de produtos contendo ativos ou excipientes de uso exclusivo veterinário deve ocorrer em instalações segregadas para produtos de uso veterinário.

A produção de medicamentos contendo ativos ou excipientes de uso exclusivo humano deve ocorrer em instalações segregadas para produtos de uso humano (47).

A partir da Instrução Normativa nº 41 de 2014, o MAPA corroborou esse posicionamento ao autorizar a manipulação e dispensação de preparações magistrais e farmacopeias humanas

e veterinárias no mesmo ambiente desde que os insumos utilizados sejam de uso comum a ambos. Também autorizou a armazenagem, a estocagem, a embalagem e a rotulagem em áreas comuns para uso veterinário e humano. No caso de insumos unicamente veterinários, é exigida da farmácia uma instalação segregada para esse preparo (31).

Assim sendo, o único documento onde há um posicionamento formal sobre a produção de produtos de uso veterinário nas mesmas instalações licenciadas para fabricação de medicamentos de uso humano ainda é a Nota Técnica Conjunta de 2012.

Medicamentos sujeitos a controle especial.

A partir da apresentação de uma receita na farmácia há diversos cuidados que devem ser tomados, desde o seu recebimento até o momento de entrega do medicamento. O farmacêutico deve observar diversos parâmetros: avaliação da prescrição, conferência da dose, análise de incompatibilidades e interações, equivalência, entre outros (48).

A Instrução Normativa (IN) nº 35 de 2017 (MAPA) estabeleceu os procedimentos que devem ser observados tanto pelos médicos veterinários, na qualidade de prescritores, quanto também para os estabelecimentos que fabricam, armazenam, comercializam, distribuem, importem ou exportem substâncias sujeitas a controle especial (49). A IN nº 35/2017 também inclui, em anexo, as substâncias sujeitas a controle especial. Cabe salientar que as classificações da IN nº 35/2017 podem divergir da Portaria 344 de 12 de maio de 1998 da Anvisa: As substâncias constantes na lista B1 da Anvisa integram a Lista B do MAPA e nenhuma substância constante das Listas A3, B2, C3, D, E, F2, F3 e F4 da Portaria 344/1998 da Anvisa são contempladas na IN nº 35/2017 do MAPA. Além disso, há algumas substâncias que não constam na Portaria 344/1998 (Por exemplo, levalorfanol, diprenorfina, zolazepam) (49,50).

Ainda sobre substâncias sujeitas a controle especial, em 2019, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 277 (51) atualizou a lista de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e outras sob controle especial da Portaria 344/1998 (50). O carfentanil e a etorfina, presentes na IN nº 35/2017 (49), também estão na relação de substâncias proibidas pela Portaria

344/1998 (50), entretanto, essa RDC, permite o uso veterinário “desde que devidamente autorizado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e atendidos os demais requisitos de controle estabelecidos pelas legislações vigentes” (51). O carfentanil e a etorfina em humanos possuem margem de segurança estreita e devem ser manuseados com cuidados. Na área veterinária, essas substâncias são usadas para contenção de animais de grande porte (52,53).

Em 2019, o MAPA emitiu o Ofício-Circular nº 13 com orientações para o comércio e a distribuição de produtos veterinários controlados de acordo com a IN nº 35/2017 (54). Esse documento esclareceu que o comércio de produtos veterinários sujeitos ao controle especial somente pode ser realizado por estabelecimento registrado no MAPA, mediante retenção da receita veterinária.

A preparação magistral veterinária sujeita a controle especial está sujeita à prescrição de um médico veterinário, em três vias, a primeira destinada ao proprietário do animal, a segunda via destinada ao estabelecimento manipulador e a terceira via destinada ao médico veterinário. Deve conter:

I - Nome e endereço do proprietário do animal;

II - Dados do animal: nome do animal e espécie para a qual se destina a prescrição;

III - Descrição da formulação contendo a forma farmacêutica, a quantidade, as substâncias ativas e respectivas concentrações;

IV - Posologia e modo de usar;

V - Identificação do profissional prescritor com o número de registro no respectivo conselho profissional, número de cadastro no MAPA, endereço do seu consultório ou endereço da instituição a que pertence;

VI - Local, data e assinatura do Médico Veterinário (49).

Estabeleceu também o SIPEAGRO (Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários) como ferramenta para realização de registro, acompanhamento de processos e emissão de certificados para estabelecimentos e produtos cadastrados pelo MAPA (49). O SIPEAGRO foi definido por meio da Instrução Normativa nº 34 de 2015 (55) e tem como intuito: o registro e cadastro de estabelecimentos e produtos; gerenciamento técnico, inspeção e fiscalização agrope-

cuária; controle dos procedimentos relacionados à produção, importação, exportação, comercialização e uso na produção agropecuária. Esse sistema permite a rastreabilidade dos produtos, da fabricação até a comercialização.

Ao se tratar de antimicrobianos, quando o medicamento é de uso exclusivo veterinário, a RDC nº 20/2011 da Anvisa não se aplica (56). O MAPA possui a Instrução Normativa nº 26 de 2009 que aprova o regulamento técnico para a fabricação, controle, comercialização e emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário (57). Essa instrução normativa preconiza que os produtos antimicrobianos de uso veterinário só podem ser comercializados ao usuário sob prescrição do Médico Veterinário, devendo a informação “VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO” constar, em destaque, na sua rotulagem.

No entanto, quando se tratar de prescrição realizada por médico veterinário, de medicamentos de uso humano, com registro na Anvisa, a ser empregado clinicamente para tratamento veterinário (uso *off-label*), o estabelecimento responsável pelo atendimento da prescrição deve seguir a exigências da RDC nº 20 de 2011 da Anvisa (56, 57).

Responsabilidade Técnica. O Decreto nº 5.053 de 2004, em seu artigo 18, estabelece que, nos estabelecimentos que realizam a manipulação ou produção de produtos para uso veterinário, a responsabilidade técnica pode ser assumida tanto por um médico veterinário quanto por um farmacêutico.

“Art. 18. O estabelecimento e produto referidos neste Regulamento, para serem registrados, deverão possuir responsável técnico com qualificação comprovada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, e legalmente registrado no órgão de fiscalização do exercício profissional respectivo.

§ 1º Para o estabelecimento, a responsabilidade técnica deverá atender os seguintes requisitos:

III - tratando-se de estabelecimento fabricante, manipulador ou fracionador de produto farmacêutico, será exigida a responsabilidade técnica de médico veterinário ou farmacêutico;

IV - tratando-se de estabelecimento que importe, armazene ou apenas exporte, será exigida a responsabilidade técnica de médico veterinário ou farmacêutico, conforme a natureza do produto (11).

Em relação a manipulação de produtos veterinários, a IN nº 11/2005, também do MAPA, define no item 5.2.1 que a responsabilidade pela manipulação e manutenção da qualidade das preparações até a sua dispensação ao cliente deve ser atribuída ao profissional farmacêutico (10). No entanto, a Lei 13.021/2014, que dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas, estabelece que as farmácias de qualquer natureza requerem, obrigatoriamente, para seu funcionamento, a responsabilidade técnica e a assistência técnica de um farmacêutico. Desse modo, a partir desta legislação, conclui-se que nas farmácias de manipulação (exclusivas de manipulação veterinária ou não), o farmacêutico deve ser o responsável técnico (28).

No Brasil, o ordenamento jurídico é composto de várias espécies normativas conforme a Constituição Federal (1988) em seu artigo 59. Dentre as modalidades elencadas estão as emendas à Constituição, lei complementar, lei ordinária, leis delegadas, medidas provisórias, decretos legislativos e resoluções (58). O decreto é um ato administrativo que objetiva a regulamentação e a execução de uma lei, ou seja, o decreto detalha e amplia a lei, portanto possibilita a execução da lei (59). Desse modo, há duas normas jurídicas vigentes divergentes quanto a esse assunto o que gera insegurança jurídica e implicações na esfera administrativa.

Cabe ressaltar que, de maneira distinta, os textos do Decreto-lei 467/1969 (33) e da Lei 13.021/2014 (28) não conflitam entre si. De acordo com o Art. 8º do Decreto-Lei 467/1969, a responsabilidade técnica dos estabelecimentos a que se refere a norma, caberá obrigatoriamente a veterinário, farmacêutico ou químico, conforme a natureza do produto, a critério do órgão incumbido de sua execução. Desta forma, é razoável que o órgão responsável pela fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem, neste caso o MAPA, reavalie os atos normativos em vigor, como o Decreto 5.053/2004 (11), para readequar o seu conteúdo à nova realidade da legislação vigente, especialmente no que concerne à responsabilidade técnica de estabelecimentos que manipulam produtos veterinários visto que gera insegurança jurídica e conflitos no âmbito administrativo dos estabelecimentos.

Além disso, ao se analisar a formação básica curricular dos médicos veterinários quando comparado à formação básica curricular dos farmacêuticos, é perceptível a falta de conteúdos relacionados a aspectos técnicos de produção, controle de qualidade e garantia da qualidade de medicamentos ou outros produtos para uso veterinário. As Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do curso de Medicina Veterinária abordam de forma mais ampla a inspeção sanitária do que de fato conteúdos acerca de produção e controle de medicamentos.

Art. 6º A formação do Médico Veterinário tem por objetivo dotar o profissional dos conhecimentos para desenvolver ações e resultados voltados à área de Ciências Agrárias e da Saúde no que se refere à Produção Animal, Produção de Alimentos, Saúde Animal, Saúde Pública e Saúde Ambiental (...).

Art. 8º Os conteúdos essenciais para o Curso de Graduação em Medicina Veterinária devem levar em conta a formação generalista do profissional. Os conteúdos devem contemplar:

d) Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Pública: reunindo conteúdos essenciais às atividades destinadas ao planejamento em saúde, a epidemiologia, a prevenção, controle e erradicação das enfermidades infecciosas, contagiosas, parasitárias, incluindo as zoonóticas. Defesa sanitária, prevenção e controle de doenças emergentes e reemergentes, propiciando conhecimentos sobre biossegurança, produção e controle de produtos biológicos e biotecnológicos e gestão ambiental. Conteúdos referentes às políticas de saúde do SUS e diretrizes internacionais da saúde (60).

As DCN do curso de Graduação em Farmácia, por sua vez, abordam de forma mais ampla e detalhada os aspectos técnicos necessários à manipulação, produção e controle de qualidade de medicamentos.

Art. 5º Dada a necessária articulação entre conhecimentos, competências, habilidades e atitudes, para contemplar o perfil do egresso, a formação deve estar estruturada nos seguintes eixos:

§ 3º Entende-se, como tecnologia em saúde, o conjunto organizado de todos os conhecimentos científicos, empíricos ou intuitivos, empregados na pesquisa, no desenvolvimento, na produção, na qualidade e na provisão de bens e serviços; a inovação em saúde, por sua vez, diz respeito à solução de problemas tecnológicos, compreendendo a introdução ou melhoria de processos, produtos, estra-

tégias ou serviços, tendo repercussão positiva na saúde individual e coletiva.

Art. 6º O Curso de Graduação em Farmácia deve estar alinhado com todo o processo de saúde-doença do indivíduo, da família e da comunidade; com a realidade epidemiológica, socioeconômica, cultural e profissional, proporcionando a integralidade das ações de Cuidado em Saúde, Tecnologia e Inovação em Saúde e Gestão em Saúde.

V - Ciências Farmacêuticas, que contemplam:

m) pesquisa e desenvolvimento para a inovação, a produção, a avaliação, o controle e a garantia da qualidade de insumos, fármacos, medicamentos, cosméticos, saneantes, domissanitários, insumos e produtos biotecnológicos, biofármacos, biomedicamentos, imunobiológicos, hemocomponentes, hemoderivados, e de outros produtos biotecnológicos e biológicos, além daqueles obtidos por processos de farmacogenética e farmacogenômica, insumos e equipamentos para diagnóstico clínico-laboratorial, genético e toxicológico, alimentos, reagentes químicos e bioquímicos, produtos para diagnóstico in vitro e outros relacionados à saúde, bem como os seus aspectos regulatórios (61).

O profissional farmacêutico, assim, possui formação mais adequada para assumir a responsabilidade técnica tanto em estabelecimentos de manipulação de produtos veterinários quanto em indústrias produtoras de medicamentos, sejam eles para uso humano ou veterinário. No entanto, o currículo de Farmácia ainda carece de disciplinas específicas relacionadas à farmácia veterinária.

CONCLUSÃO

O mercado de produtos para a saúde animal encontra-se em expansão, incluindo a produção de medicamentos veterinários. Entretanto, embora com esse crescimento, muitas vezes não há disponibilidade de medicamentos industrializados apropriados para uso animal. Nesse contexto, a produção de medicamentos de uso veterinário em escala magistral cumpre um papel fundamental, pois ela viabiliza a produção de uma maior diversidade de formulações farmacêuticas adequadas a cada espécie.

A aptidão técnica na prestação de serviços como manipulação e produção de medicamentos é um ponto crítico. Considerando a formação técnico-científica, com base nas DCN dos cursos de graduação em Farmácia e Medicina Veterinária, o profissional farmacêutico possui uma capa-

citação técnica mais abrangente para assumir a responsabilidade técnica, seja pelo medicamento veterinário ou pelo estabelecimento que o produz, tanto em farmácias magistrais quanto na indústria de medicamentos veterinários. Além disso, na farmácia veterinária, a participação do farmacêutico é essencial na dispensação e orientação acerca do uso correto dos medicamentos tanto ao tutor do animal quanto ao médico veterinário. Cabe destacar a importância de uma reforma curricular nas Diretrizes Curriculares de Farmácia visando a abordagem de disciplinas referentes à farmácia veterinária. Adicionalmente, é fundamental ressaltar a importância do médico veterinário, afinal este é o profissional prescritor, tecnicamente preparado e legalmente habilitado para realizar esta atividade. Sua função é essencial na orientação e acompanhamento do tratamento.

Na indústria produtora de medicamentos – tanto para uso humano quanto para uso veterinário –, o farmacêutico é o profissional qualificado e contribui de maneira substancial em atividades especializadas como os serviços de farmacovigilância e a implementação das BPF, o que reflete na garantia da qualidade e na segurança dos produtos disponibilizados no mercado.

Cabe ao MAPA a fiscalização, a regulamentação e a inspeção de produtos veterinários. O MAPA reconhece, a partir da Instrução Normativa nº 11 de 2005, que o farmacêutico deve ser o responsável pela manipulação e dispensação de

produtos veterinários. No entanto, a responsabilidade técnica de estabelecimentos que fabriquem ou inclusive manipulam produtos veterinários é facultada tanto aos profissionais farmacêuticos quanto aos médicos veterinários de acordo com o Decreto nº 5.053/2004 o que gera insegurança jurídica e confusões na esfera administrativa.

Contudo, a partir da publicação da Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014, que dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas, as farmácias de qualquer natureza requerem obrigatoriamente para seu funcionamento, a responsabilidade técnica de um farmacêutico. A fim de validar esse reconhecimento do profissional farmacêutico e, acima de tudo, garantir a conformidade com a Lei nº 13.021/2014, uma revisão se faz necessária das normas administrativas vigentes. Além disso, nos estabelecimentos que produzem produtos veterinários, o profissional farmacêutico se mostra mais apto a assumir a responsabilidade técnica com base em sua formação curricular.

Conclui-se, portanto, que para farmácias veterinárias é exclusividade do farmacêutico as funções de manipulação e dispensação de fórmulas magistrais. Este profissional cumpre papel fundamental no assessoramento e na responsabilidade técnica em farmácias e indústrias veterinárias. Assim, torna-se extremamente importante a revisão da legislação vigente a fim de garantir a atuação do farmacêutico, como responsável técnico, nesses estabelecimentos.

REFERÊNCIAS

1. The Humane Society of the United States. Pets by the numbers. Disponível em: <https://www.animalsheltering.org/page/pets-by-the-numbers>. [Acesso em: 16 de agosto de 2021].
2. APPA. Americans are spending more on pets than ever before: \$72 billion. American Pet Products Association. Disponível em: https://www.americanpetproducts.org/press_releasedetail.asp?id=191. [Acesso em: 16 de agosto de 2021].
3. SINDAN. Anuário da Indústria de Produtos para Saúde Animal. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal Disponível em: <http://www.sindan.org.br/2018Anuario/AnuarioSINDAN2018.pdf>. [Acesso em: 10 de outubro de 2019].
4. Cavanaugh LA, Leonard HA, Scammon DL. A tail of two personalities: How canine companions shape relationships and well-being. J Bus Res 2008;61(5):469-479. DOI: 10.1016/j.jbusres.2007.07.024
5. ABINPET. Mercado Pet Brasil 2018. Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação. Disponível em: http://www.abinpet.org.br/download/abinpet_folder_2021.pdf. [Acesso em 16 de agosto de 2021].
6. IBGE. População de Animais de Estimação no Brasil (2013). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

- Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/as-suntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf/view>. [Acesso em em: 16 de agosto de 2021].
7. Silva, AV. Um pet para chamar de seu [editorial]. *Rev Assoc Farm Magistrais (ANFARMAG)* 2016;108:8-9.
 8. Guharoy R, Noviasky J, Haydar Z, Fakin MG, Hartman C. Compounding pharmacy conundrum “we cannot live without them but we cannot live with them” according to the present paradigm. *Chest*. 2013;143(4):896-900.
 9. Salazar FR, Bitencourt MS. Produtos veterinários dermatológicos manipulados. *Infarma*. 2009;21(5/6):6-9.
 10. BRASIL. Aprova o regulamento técnico para registro e fiscalização de estabelecimentos que manipulam produtos veterinários. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 11 de 8 de junho de 2005. Diário Oficial da União, 10 de junho de 2005. Seção 1. p. 27.
 11. BRASIL. Aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências. Decreto nº 5.053 de 22 de abril de 2004. Diário Oficial da União, 23 de abril de 2004.
 12. Hittemore R, Knafel K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nursing* 2005;52(5):546-553. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
 13. Frankel G, Louizos C. Five things every community pharmacist should know when dispensing for 4-legged patients. *Can. Pharm. J.* 2016;149(2):99-106. DOI: 10.1177/1715163516628543.
 14. Bezerra T, Macedo Filho, NA, Soler, O. Regulatory frameworks and the role of the pharmacist in the veterinary drug market for companion animals: integrative review. *Res Soc Dev* 2022;11(4):e36411427604. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27604.
 15. Rodrigues, BFR, Costa VP, Soler, O. Veterinary pharmacy and pharmaceutical services for companion animals: integrative review. *Res Soc Dev* 2022;11(4):e36511427678. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27678.
 16. McDowell A, Assink L, Soper H, Williams C, Norris P. Comparison of prescribing and dispensing processes between veterinarians and pharmacists in New Zealand: Are there opportunities for cooperation? *Pharm. Pract.* 2011;9(1):23-30. DOI: 10.4321/s1886-36552011000100004.
 17. MacDowel A, Beard R, Brightmore A, Lu LW, McKay A, Mistry M, Owen K, Swan E, Young J. Veterinary pharmaceuticals: An opportunity for interprofessional education in New Zealand? *Pharmaceutics*. 2017;9(3):1-9. DOI: 10.3390/pharmaceutics9030025.
 18. Theberge CR, Sehgal I. Bringing more veterinary pharmacy into the pharmacy curriculum. *Am. J. Pharm. Educ.* 2016;80(5):1-2. DOI: 10.5688/ajpe80589.
 19. Ceresia ML, Fasser CE, Rush JE, Scheife RT, Orcutt CJ, Michalski DL, Mazan MR, Dorsey MT, Bernardi SB. The role and education of the veterinary pharmacist. *Am. J. Pharm. Educ.* 2009;73(1):1-9. DOI: 10.5688/aj730116.
 20. Karriker M, Wiebe V. Pharmacists in the veterinary education: bridging the gap. *J. Vet. Med. Educ.* 2006;33(2):248-252. DOI: 10.3138/jvme.33.2.248.
 21. O`Driscoll NH, Labovitiadi O, Lamb AJ. *Cur. Pharm. Teach. Learn.* 2015;7(5):606-613. DOI: 10.1016/j.cptl.2015.06.017.
 22. Carvalho BMM. A Veterinária, os medicamentos e a formação dos profissionais de farmácia [Dissertação]. Porto (Portugal): Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto. 2014.
 23. Davidson G. Veterinary compounding: Regulation, challenges, and resources. *Pharmaceutics*. 2017;9(1):1-11. DOI: 10.3390/pharmaceutics9010005.
 24. BRASIL. Aprova a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. Decreto nº 20.377 de 8 de setembro de 1931. Diário Oficial da União, 14 de setembro de 1931. Seção 1, p. 14529.
 25. BRASIL. Estabelece normas sobre o exercício da profissão de farmacêutico. Decreto nº 85.878 de 7 de abril de 1981. Diário Oficial da União, 09 de abril de 1981. Seção 1, p. 6631.
 26. CFF. Regulamenta as atividades do farmacêutico na indústria de produtos veterinários de natureza farmacêutica. Resolução nº 504 de 29 de maio de 2009. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <http://www.cff-rj.org.br/arquivos/fiscalizacao/resolucoes/ResolucaoCFF504.pdf>. [Acesso em: 15 de agosto de 2019].
 27. CFF. Dispõe sobre a regulamentação das especialidades farmacêuticas por linha de atuação. Resolução nº 572 de 25 de abril de 2013. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/572.pdf>. [Acesso em: 15 de agosto de 2019].
 28. BRASIL. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Lei nº 13.021 de 8 de agosto de 2014. Diário Oficial da União, 11 de agosto de 2014. Seção 1- Edição Extra. p.1.
 29. CFF. Dados de 2018. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <http://www.cff.org.br/pagina.php?id=801&>

- menu=801&titulo=Dados+2018. [Acesso em: 10 de agosto de 2019].
30. Raminelli, ACP. Parece, mas pode não ser. *Rev Assoc Farm Magistrais (ANFARMAG)*. 2016;108:18-19.
 31. BRASIL. Instrução Normativa nº 41 de 4 de dezembro de 2014. Altera a Instrução Normativa nº 11 de 8 de junho de 2005. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. *Diário Oficial da União*, 05 de dezembro de 2014. Seção 1. p. 3.
 32. SINDAN. Mercado Brasil 2018. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Anima. Disponível em: <http://www.sindan.org.br/mercado-brasil-2018/>. [Acesso em: 10 de outubro de 2019].
 33. BRASIL. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. Decreto-Lei nº 467 de 13 de fevereiro de 1969. *Diário Oficial da União*, 14 de fevereiro de 1969. Seção 1. p. 1465.
 34. BRASIL. Altera o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, aprovado pelo Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004. Decreto nº 8.448 de 6 de maio de 2015. *Diário Oficial da União*, 07 de maio de 2015. Seção 1. p. 2.
 35. BRASIL. Altera o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, para estabelecer o medicamento genérico de uso veterinário. Lei nº 12.689 de 19 de julho de 2012. *Diário Oficial da União*, 20 de julho de 2012. Seção 1. p.1.
 36. Toklu HZ, Mensah E. Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? *Online J. Public Health Inform.* 2016;8(2):e193. DOI: 10.5210/ojphi.v8i2.6802.
 37. BRASIL. Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e o Glossário, constantes dos Anexos I e II. Instrução Normativa nº 13 de 3 de outubro de 2003. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. *Diário Oficial da União*, 06 de outubro de 2003.
 38. BRASIL. Altera o Anexo ao Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem. Decreto nº 8.840 de 24 de agosto de 2016. *Diário Oficial da União*, 25 de agosto de 2016. Seção 1. p. 2.
 39. BRASIL. Ato nº 10 de 16 de setembro de 2005. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: [https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-ve-](https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-ve-terinarios/legislacao-1/atos/ato-cpv-dfip-sda-mapa-no-10-de-16-09-2005.pdf/view)
 40. WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. WHO Technical Report Series nº. 986, 2014. World Health Organization Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf. [Acesso em: 25 de outubro de 2019].
 41. Caudron JM, Ford N, Hensens M, Mace C, Monroe RK, Pinel J. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Trop. Med. Int. Health.* 2008;13(8):1062–1072. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2008.02106.x.
 42. Todd JI. Good manufacturing practice for immunological veterinary medical products. *Rev. Sci. Tech.* 2007;26(1):135-145.
 43. Weber WW, Grossman M, Thom JV, Sax J, Chan JJ, Duffy MP. Drug contamination with diethylstilbestrol. Outbreak of precocious puberty to contaminated isocotinic acid hydrazide (INH). *TN. Engl. J. Med.* 1963;268:411-415. DOI: 10.1056/NEJM196302212680804.
 44. Schiavetti B, Wynendaele E, De Spiegeleer B, Mbinze GJ, Kalenda N, Marini R, Melotte V, Hasker E, Meesen B, Ravinetto R, Van der Eist J, Ngeleka DM. The quality of medicines used in children and supplied by private pharmaceutical wholesalers in Kinshasa, Democratic Republic of Congo: A prospective survey. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018;98(3):894-903. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0732.
 45. Calarge FA, Satolo EG, Satolo LF. Aplicação do sistema de de gestão da qualidade BPF (boas práticas de fabricação) na indústria de produtos farmacêuticos veterinários. *Gest. Prod.* 2007;14(2):379-392. DOI: 10.1590/S0104-530X2007000200014.
 46. BRASIL. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, 22 de agosto de 2019. Seção 1. p. 64.
 47. BRASIL. Necessidades de instalações segregadas para fabricação de medicamentos para uso veterinário e para uso humano. Nota Técnica Conjunta DFIP/DAS/MAPA – GGIMP/ANVISA/MS de 23 de abril de 2012. Agência Nacional de Vigilância Sanitária & Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legisla->

- cao-1/notas-tecnicas/nota-tecnica-conjunta-dfip-dsa-mapa-ggimp-anvisa-ms-de-23-04-2012.pdf. [Acesso em: 16 de agosto de 2021].
48. CFF. Guia Prático do Farmacêutico Magistral. 2017. Conselho Federal de Farmácia Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/guia%20opr%C3%A1tico%20do%20farmac%C3%AAutico%20magistral_08dez2017_WEB.pdf. [Acesso em: 17 de agosto de 2019].
 49. BRASIL. Instrução Normativa nº 35 de 11 de setembro de 2017. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Diário Oficial da União, 21 de setembro de 2017. Seção 1. p. 16.
 50. BRASIL. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Portaria n. 344 de 12 de maio de 1998. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 15 de maio de 1998. Seção 1. p. 3-27.
 51. BRASIL. Resolução RDC nº 277, de 16 de abril de 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 17 de abril de 2019. Seção 1. p. 191.
 52. Chaves ASYR, Abimussi CJX. Contenção de grandes felinos - revisão de literatura. Alm. Med. Vet. Zoo. 2015;1(1):6-15.
 53. Pachaly JR. Principais drogas empregadas na contenção farmacológica de animais selvagens. Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR. 2000;3(1):87-94.
 54. BRASIL. Orientações para o comércio e distribuição de produtos de uso veterinário sujeitos à controle especial. Ofício-circular nº 13 de 07 de agosto de 2019. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/memorandos-e-oficios/OFICIOCIRCULAR132019CPV.pdf>. [Acesso em: 16 de agosto de 2021].
 55. BRASIL. Institui no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA o Sistema Eletrônico Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários - SIPEAGRO. Instrução Normativa nº 34 de 21 de outubro de 2015. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Diário Oficial da União, 23 de outubro de 2015. Seção 1. p. 4.
 56. BRASIL. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Resolução RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 09 de maio de 2011.
 57. BRASIL. Aprova o regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário. Instrução Normativa nº 26 de 9 de julho de 2009. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Diário Oficial da União, 10 de julho de 2009.
 58. BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Diário Oficial da União, 05 de outubro de 1988. Seção 1, p.1.
 59. Mastroianni PC, Lorandi PA, Esteves KDM. Direito Sanitário e Deontologia: noções para a prática farmacêutica. 1ª ed. São Paulo: Cultura Acadêmica Editora. Universidade Estadual Paulista. 2014.
 60. BRASIL. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina Veterinária e dá outras providências. Resolução nº 3, de 15 de agosto de 2019. Ministério da Educação. 2019. Diário Oficial da União, 16 de agosto de 2019. Seção 1. p. 199.
 61. BRASIL. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e dá outras providências. Resolução nº 6, de 19 de outubro de 2017. Ministério da Educação. Diário Oficial da União, 20 de outubro de 2017. Seção 1. p. 30.